

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/080085 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A64K 35/78,
A61P 25/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03097

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. März 2003 (25.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 13 571.1 26. März 2002 (26.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): LICHTWER PHARMA AG [DE/DE]; Wallenroder
Strasse 8-10, 13435 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PLOCH, Michael
[DE/DE]; Grossbeerenstrasse 56, 10965 Berlin (DE).
MURCK, Harald [DE/DE]; Choriner Strasse 64A, 10435
Berlin (DE). HAFFNER, Thomas [DE/DE]; Parkstrasse
33, 13187 Berlin (DE).

(74) Anwälte: HOFFMANN EITLE usw.; Arabellastrasse 4,
81925 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PLANT EXTRACTS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PFLANZENEXTRAKTE UND DEREN ANWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to the novel use of plants and plant extracts for treating schizophrenia. Said plants and plant extracts are selected from St John's wort, ginkgo, saffron and ginseng. The use of said substances occurs preferably in conjunction with conventional psychotherapeutic drugs, i.e. in the form of a preparation combining standard medicaments for treating schizophrenia for the simultaneous, separate or graduated use in case of schizophrenia. The invention also relates to methods for treating schizophrenia.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von Pflanzen und Pflanzenextrakten zur Behandlung der Schizophrenie. Diese Pflanzen und Pflanzenextrakte sind dabei ausgewählt aus Johanniskraut, Ginkgo, Safran und Ginseng. Bevorzugt erfolgt die Verwendung der Stoffe in Verbindung mit herkömmlichen Psychopharmaka, d.h. ein Kombinationspräparat mit üblichen Medikamenten zur Behandlung von Schizophrenie zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei Schizophrenie verwendet werden, sowie Behandlungsverfahren der Schizophrenie.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/080085 A1

Pflanzenextrakte und deren Anwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verwendung von Pflanzen und Pflanzenteilen zur Behandlung von Schizophrenie. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Johanniskraut, Gingko, Safran und Ginseng zur Behandlung der Schizophrenie und der dabei auftretenden Negativsymptomatik.

Stand der Technik

Der Begriff der Schizophrenie stammt von Bleuler (1911) (G. Huber "Psychiatrie", Schattauer Verlag, 5. Auflage, 1994), der das moderne Krankheitskonzept geprägt hat und bezeichnet den Zerfall von Wollen, Fühlen und Handeln eines Patienten, der an dieser Erkrankung leidet. In der akuten Phase herrschen sogenannte Positivsymptome vor, wie

1. Wahrnehmungsstörungen, etwa akustische Halluzinationen von Stimmen, die kommentierenden oder imperativen Charakter haben können,
2. Wahn, etwa der Verfolgungswahn,
3. Denkstörungen, wie etwa Gedankenabreissen bis hin zu völlig zerfahrenem Denken. Diese Störungen müssen länger als 4 Wochen anhalten um die Diagnose Schizophrenie stellen zu können.

Eine vollständige Wiederherstellung der Gesundheit kann auch durch die heutige Medikation nur in ca. 1/3 der Patienten erreicht werden. Der noch vor Bleuler von Kraepelin, dem Vater der modernen psychiatrischen Klassifikation, eingeführte Begriff der "Dementia praecox" für diese Gruppe von Patienten, sieht in dem "vorzeitig" einsetzenden Abbau von kognitiven Fähigkeiten das Kernsymptom. Kraepelin sah in dieser Diagnose, anders als Bleuler, die schlechte Prognose als entscheidend für diese Patienten an. Damit hatten für ihn die sogenannten Negativ- oder Defizitsymptome die größere Bedeutung. Negativ- oder Defizitsymptome sind kognitive Beeinträchtigungen, Apathie, flacher Affekt,

Initiativemangel, Sprachverarmung, aber auch verminderte soziale Fähigkeiten und Vernachlässigung der eigenen Körperpflege. Insbesondere diese Symptomatik führt zu beträchtlichen Folgekosten. Die Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung, die ca. 1% der Bevölkerung im Verlauf ihres Lebens betrifft. 80% der Betroffenen haben die Erstmanifestation vor dem 40. Lebensjahr. Die jährlichen Kosten aufgrund eines Verlustes von Produktivität und der entstehenden Behandlungskosten betrug in den USA zu Beginn der neunziger Jahre ca. 30-50 Milliarden Dollar jährlich. Für den Einzelnen bedeutet die Erkrankung eine um 20% niedrigere Lebenserwartung, insbesondere 10 % aller Erkrankten begehen Suizid.

Die Schizophrenie ist von der Depression, einer Indikation, für die z.B. Johanniskraut als ein Beispiel für einen Pflanzenextrakt zugelassen ist, durch ihre Symptomatik abgegrenzt, wobei aber auch Übergangsformen und Mischzustände möglich sind. Die allgemeinen Kriterien zur Diagnose einer Schizophrenie sind nach dem international gültigen Klassifikationsschema ICD 10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen, 10 Auflage, herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation) definiert unter den Ziffern F20.0 bis F20.3: Für diese gilt, dass die Diagnose zu stellen ist dann,

wenn mindestens 1 Symptom der Symptomgruppe 1 - 4, nämlich: 1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, und Gedankenausbreitung; 2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmung; 3. kommentierende oder dialogische Stimmen und 4. unrealistischer und kulturell unangemessener Wahn eindeutig nachweisbar ist oder mindestens 2 Symptome der Gruppe 5-8, nämlich 5. anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität; 6. Gedankenabreißen oder Gedankeninterferenz mit konsekutiver Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen; 7. katatone Symptome; und 8. negative Symptome wie Affektverflachung, Sprachverarmung und Apathie fast vollständig während eines Monats oder länger

nachweisbar sind, kann eine Schizophrenie diagnostiziert werden.

Durch diese Kriterien werden die akuten Schizophrenieformen paranoide Schizophrenie (F 20.0), hebefrene Schizophrenie (F 20.1), katatone Schizophrenie (F 20.2) und undifferenzierte Schizophrenie (F 20.3) festgelegt. Die genauere Differenzierung dieser Formen ist in diesem Zusammenhang unerheblich.

Die Patienten leiden dabei unter massiven Ängsten. Häufig herrscht bei ihnen das Gefühl vor, Ferngesteuert zu sein und auf das eigenen Wollen und Fühlen keinen Einfluss mehr zu haben. Auffällig für den Außenstehenden ist die Reaktion der Betroffenen auf ihre akustischen Halluzinationen, insbesondere auf die Stimmen, denen die Patienten teilweise antworten, die aber auch zu nicht vorhersehbaren Handlungen der Patienten führen können. Dabei sind von besonderer Relevanz Handlungen, die zum Tod des Patienten führen können, etwa wenn sie aus dem Fenster springen, weil sie den Befehl dazu von einer Stimme erhalten haben. Die akute Schizophrenie mit den dabei auftretenden sogenannten Positivsymptomatik ist die klassische Geisteskrankheit und damit abzugrenzen zur Depression, der klassischen Gemütskrankheit.

Negativ- oder Defizitsymptome sind bereits oben angesprochen worden und sind etwa kognitive Beeinträchtigungen, Apathie, flacher Affekt, Initiativmangel, Sprachverarmung, aber auch verminderte soziale Fähigkeiten und Vernachlässigung der eigenen Körperpflege. Diese Symptome treten insbesondere beim schizophrenen Residuum (ICD 10: F 20.5) oder der Schizophrenia simplex (ICD 10, F20.6) auf, die abgegrenzt werden von den oben genannten Schizophrenieformen 20.0 - 20.3.

Ein Zustand einer akuten Schizophrenie mit der dabei vorherrschenden Positivsymptomatik muss davor gegangen sein, um ein schizophrenes Residuum (ICD-10 F20.5), diagnostizieren zu können, hingegen ist diese Symptomatik für die Diagnose

einer Schizophrenia Simplex explizit ausgeschlossen. Bei einer Depression, die klassischerweise episodenhaft verläuft, die aber auch chronifizieren kann, liegt ebenfalls keine Vorgeschichte einer akuten Schizophrenie mit den oben angegebenen Kriterien vor.

Als weitere Merkmale des schizophrenen Residuums sind definiert:

Auftreten von mindestens 4 der folgenden "negativen Symptome" während der vergangenen zwölf Monate:

1. psychomotorische Verlangsamung oder verminderte Aktivität,
2. deutliche Affektverflachung,
3. Passivität und Initiativemangel,
4. Verarmung hinsichtlich Menge oder Inhalt des Gesprochenen
5. geringe nonverbale Kommunikation, deutlich an Mimik, Blickkontakt, an Stimmmodulation und Körperhaltung,
6. verminderte soziale Leistungsfähigkeit und Vernachlässigung der Körperpflege

Diese Patienten erleide sehr häufig einen sozialen Abstieg und sind daher nicht selten im Obdachlosenmilieu zu finden.

Gleiches gilt für die Patienten mit Schizophrenia simplex. Nach ICD 10 sind die diagnostischen Kriterien:

Schleichende Progredienz aller drei folgenden Merkmale über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr:

1. deutliche und anhaltende Veränderungen in einigen früheren Persönlichkeitsmerkmalen, was sich in einem Antriebs- und Interesseverlust äußert, sowie in nutz- und ziellosem Verhalten, in Selbstversunkenheit und sozialem Rückzug.
2. allmähliches Auftreten und Verstärkung von "negativen" Symptomen wie Apathie, Sprachverarmung, verminderte Aktivität, deutliche Affektverflachung, Passivität, Initiativemangel und verminderte nonverbale Kommunikation (Mimik, Blickkontakt, Stimmmodulation oder Körperhaltung)
3. deutliche Abnahme der schulischen und beruflichen Leistungsfähigkeit.

Die Symptomatik der beiden Störungen der Schizophrenia simplex und des schizophrenen Residuums gleichen sich in weiten Teilen. Von der Depression lässt sich diese Symptomatik abgrenzen insbesondere durch das Fehlen einer im Vordergrund stehenden niedergedrückten Stimmung im Gegensatz zur Affektverarmung hier sowie der unterschiedliche zeitliche Verlauf der Störungen.

Für die Therapie von Schizophrenie wurden bisher folgende Konzepte entwickelt und eingesetzt.

Nach der Einführung synthetischer Neuroleptika in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts standen die Positivsymptome im Vordergrund des Interesses, da diese durch die neuen Substanzen gut behandelt werden konnten. Das erste synthetisierte Neuroleptikum Chlorpromazin ist ein Phenothiazin-Derivat und Vorläufer einer ganzen Gruppe von ähnlichen Substanzen. Daneben wurden eine andere Substanzklasse, die der Butyrophenone wie z.B. Haloperidol für diese Indikation entwickelt. Gemeinsam ist allen diesen Substanzen eine blockierende Eigenschaft an bestimmten Dopamin-Rezeptoren. Sie werden als "klassische Neuroleptika" zusammengefasst.

Das erste synthetische Antidepressivum Imipramin wurde einige Jahre später entwickelt. Dabei handelt es sich um ein sogenanntes trizyklisches Antidepressivum, dessen Wirkmechanismus in der Hemmung der Wiederaufnahme bestimmter Neurotransmitter, nämlich Noradrenalin und Serotonin, liegt. Die größte Anzahl der derzeit verwendeten synthetischen Antidepressiva basiert auf dieser Eigenschaft der Substanzen. In Abgrenzung zu den Neuroleptika sind Antidepressiva unwirksam bei der Behandlung der akuten Schizophrenie.

Erst mit der Einführung des ersten sogenannten atypischen Neuroleptikums Clozapin Ende der 70er Jahre kamen die Defizitsymptome wieder in den Focus des Interesses, da Clozapin auch auf diese einen deutlichen Einfluss hat. Dies ist insbesondere daher der Fall, weil neben Clozapin, das

lange Zeit das einzige verfügbare atypische Neuroleptikum war, mittlerweile eine ganze Palette davon existiert, wie in einer Übersichtsarbeit von Möller (Möller H-J, (2000): Nervenarzt 71:345-353) dargestellt. In dieser Übersichtsarbeit wird zur Frage der Negativsymptomatik ausgeführt: "eine klinisch ganz bedeutsame Frage, weil die chronische Negativsymptomatik im wesentlichen den Verlauf schizophrener Erkrankungen bestimmt". Auch zentrale Werbeaussagen der neuen Substanzen zielen auf die Effizienz bei Negativsymptomatik hin. Es bestehen jedoch einige Unterschiede zwischen diesen neuen Substanzen sowohl im Hinblick auf ihr Wirk- wie auch Nebenwirkungsprofil. Clozapin-Einnahme ist mit dem Risiko einer Agranulozytose, d.h. eines Verschwindens bestimmter weißer Blutkörperchen, verbunden und daher von Seiten der Vertreiberfirma mit deutlichen Auflagen versehen. Sowohl Clozapin als auch Olanzapin führen zu einer ausgeprägten Gewichtszunahme, in geringerem Maße gilt dies auch für Risperidon. Möller schreibt dazu: "Diese z.T. erhebliche Gewichtszunahme mit ihren u.a. medizinischen Konsequenzen wird wahrscheinlich in Zukunft eine zentrale Stellung in der Nebenwirkungsproblematik der Neuroleptika haben".

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es somit ein Medikament bereitzustellen, das die oben genannten Nachteile nicht aufweist und die Schizophrenie, insbesondere die Negativsymptomatik bei der Schizophrenie therapiert.

Kurze Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pflanzen und Pflanzenextrakten zur Behandlung von Schizophrenie. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Johanniskraut, Gingko, Safran und Ginseng zur Behandlung von Schizophrenie. Dafür sind besonders Pflanzenextrakte der oben genannten frischen und getrockneten Pflanzen geeignet.

Bei diesen Pflanzenextrakten handelt es sich bevorzugt um alkoholische oder alkohol-wässrige Auszüge.

Die erfindungsgemäße Verwendung der Stoffe erfolgt in den üblichen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie flüssigen, halbfesten und festen Formen.

Weiterhin betrifft die Erfindung die kombinierte Verwendung der o.g. Stoffe mit herkömmlichen Therapeutika bei der Behandlung von Schizophrenie. D.h. die Stoffe können als Kombinationspräparat mit üblichen Medikamenten zur Behandlung von Schizophrenie zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei Schizophrenie verwendet werden.

Schließlich richtet sich die vorliegende Erfindung auf Verfahren zur Behandlung von Individuen, die an Schizophrenie leiden.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

Die neue Indikation für Johanniskraut, Gingko, Safran und Ginseng ist die Behandlung der Schizophrenie und besonders die Behandlung der Negativsymptomatik insbesondere bei Patienten mit chronischer Schizophrenie. Die Medikation kann dabei als Add-On Therapie zu einer Therapie mit einem üblichen Psychopharmaka zur Behandlung der Schizophrenie, wie einem Neuroleptikum vorgesehen werden, d.h. unter anderem als Kombinationspräparat mit herkömmlichen Neuroleptika oder anderen zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzten Psychopharmaka.

Vorteilhaft ist dabei gemäß einer Ausführungsform die zusätzliche Gabe von z.B. Johanniskraut-Extrakt zu einer Basis-Medikation eines klassischen Neuroleptikums, insbesondere bei Patienten, die über einen langen Zeitraum darauf eingestellt sind und insgesamt psychopathologisch stabil sind.

Als klassische Neuroleptika können insbesondere erwähnt werden Substanzen wie Haloperidol, Benperidol, Chlorprotixen, Flupentixol, Fluphenazin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin. Möglich ist aber auch die Add-on Therapie bei einer Basis-Therapie mit atypischen Neuroleptika, wie etwa Clozapin, Olanzapin, Seroquel, Sertindol, aber auch alle übrigen zur Behandlung der Schizophrenie geeigneten Psychopharmaka.

Das heißt, erfindungsgemäß wird gemäß einer Ausführungsform ein Kombinationspräparat, enthaltend Johanniskraut, Gingko, Safran und/oder Ginseng sowie als weitere Komponente ein herkömmliches Psychopharmaka gegen Schizophrenie zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung von Schizophrenie bereitgestellt.

Dieses Kombinationspräparat oder eine einfache Kombination von den beanspruchten Pflanzenpräparaten mit Psychopharmaka zur Behandlung der Schizophrenie, wie etwa Neuroleptika,

insbesondere aus der Gruppe der klassischen Neuroleptika wie Haloperidol, Benperidol, Chlorprotixen, Flupentixol, Fluphenazin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin können Verwendung bei der Add-on-Therapie finden. Möglich ist aber auch die Add-on Therapie bei einer Basis-Therapie mit atypischen Neuroleptika, wie etwa Clozapin, Olanzapin, Seroquel, Sertindol, aber auch alle übrigen zur Behandlung der Schizophrenie geeigneten Substanzen.

Nicht erfolgen sollte die Gabe von z.B. Johanniskraut-Extrakt bei bestehenden floriden psychotischen Symptomen wie Wahrnehmungsstörungen oder Wahn.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) kann in frischer oder getrockneter Form vorliegen. Zur direkten Anwendung sowie zur Extraktgewinnung können alle Teile der Pflanze in Abhängigkeit des Wachstumsstadiums, vorzugsweise die oberirdischen Teile wie z.B. Blüten, Blätter, Stengel und Samenstände verwendet werden. Typische Inhaltsstoffe sind Hypericine, Hyperforine, Flavonoide und Bioflavone.

Ginkgo (*Ginkgo biloba*) kann in frischer, vorzugsweise getrockneter Form vorliegen. Zur direkten Anwendung sowie zur Extraktgewinnung werden bevorzugt Blätter verwendet. Typische Inhaltsstoffe sind die Flavonglycoside und Terpenlactone, z.B. Bilobalid, Ginkgolide.

Safran (*Crocus sativus*) kann in frischer oder getrockneter Form vorliegen. Zur direkten Anwendung sowie zur Extraktgewinnung können alle Teile der Pflanze in Abhängigkeit des Wachstumsstadiums, vorzugsweise die oberirdischen Teile, besonders bevorzugt die Blütennarben verwendet werden. Typische Inhaltsstoffe sind α -, β -Pinen, 1,8-Cineol, das Carotinoid Crocin, Picrocrocin sowie dessen Abbauprodukt Safranal.

Ginseng (*Panax ginseng*) kann in frischer oder getrockneter Form vorliegen. Zur direkten Anwendung sowie zur Extraktgewinnung können alle Teile der Pflanze in Abhängigkeit des Wachstumsstadiums, vorzugsweise die Wurzeln verwendet werden. Typische Inhaltsstoffe sind

Triterpensaponine (Ginsenoside), Sesquiterpene und Polyacetylene.

Das Auszugsmittel bei den erfindungsgemäßen ein- oder mehrstufigen Verfahren ist bevorzugt ein nicht-wässriges Auszugsmittel, wie ein organisches Lösungsmittel oder ein wässrig-alkoholisches Auszugsmittel. Beispielhaft seien hier Alkohole, Ketone, Ester, Ether, Aromaten, halogenierte Verbindungen, Alkane, Alkene usw. genannt, in reiner Form oder als Gemische mit Wasser. Insbesondere sind aliphatische Alkohole, Ketone und Karbonsäureester geeignet. Diese Lösungsmittel können alleine oder als Mischung der obigen Verbindungen verwendet werden. Über- und unterkritische Gase wie z.B. Kohlendioxid (CO_2) und Ethan sind ebenfalls verwendbare Auszugsmittel, auch in Mischung mit oben genannten Verbindungen. Beispielhaft seien reines überkritisches Kohlendioxid oder gemischt mit weiteren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol genannt.

Der verwendete Extrakt kann ein alkoholischer, alkoholisch-wässriger Auszug mit primären, sekundären und tertiären Alkoholen der Reihe C1-C5, vorzugsweise Methanol und Ethanol sein, in der Zusammensetzung von Alkohol/Wasser zwischen 100/0 bis 30/70, vorzugsweise 80/20 bis 50/50.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird als Auszugsmittel für Johanniskraut 80% Methanol (20% Wasser), für Gingko 60% Aceton (40% Wasser) auch in Verbindung mit Umfällungsschritten und nachgeschalteten Extraktionsschritten z.B. mit Ketonen, Butanol und Toluol, für Safran > 90% Ethanol (< 10% Wasser), und für Ginseng 30% Ethanol (70 % Wasser) verwendet.

Die Extrakte werden aus dem frischen oder getrockneten Ausgangsmaterial mit Hilfe unbewegter Extraktionsverfahren z.B. Mazeration und bewegter Extraktionsverfahren z.B. Perkolation, Ultraturrax-, Ultraschallextraktion gewonnen werden (Flüssig-Flüssig-Verfahren) gewonnen. Sie liegen direkt als Flüssigextrakte oder aufkonzentrierte Dickextrakte

(Spissum) oder in Form ihrer Trockenextrakte vor. Bei Johanniskraut, Ginkgo, Ginseng bevorzugt sind Trockenextrakte bevorzugt, bei Safran die Flüssig-, bzw. Dickextrakte. Johanniskrautextrakte enthalten bevorzugt Hypericine, Hyperforine und Flavonoide, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen:

0,01 - 2 % Hypericine, 0,01 - 30 % Hyperforine, 2 - 35 % Flavonoide, vorzugsweise 0,10 - 0,40 % Hypericine und 1 - 6 % Hyperforine aufweist.

Extrakte aus Ginkgo biloba Blättern enthalten Flavonglycoside und Terpenlactone, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 20 - 30 Gew. % Flavonglycoside, zusammen 2 - 8 Gew. % der Ginkgolide, besonders bevorzugt 23 - 27 % Flavonglycoside und 5 - 7 Gew. % Ginkgolide aufweist.

Extrakte aus Safran enthalten u.a. α -, β -Pinen, 1,8-Cineol, Crocin, Picrocrocin sowie ggf. dessen Abbauprodukt Safranal, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 5 - 10% Pinene und Cineol, 4 - 10% Picrocrocin und/oder 2 - 6% Safranal. Extrakte aus Ginsengwurzeln enthalten u.a.

Triterpensaponine (Ginsenoside/Ginsenoide), Sesquiterpene und Polyacetylene, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 3 - 9% Ginsenoide.

Die beschriebenen Stoffe aus den oben genannten Pflanzen können in üblichen festen, halbfesten und flüssigen pharmazeutischen und sonstigen Darreichungsformen verarbeitet und appliziert werden, wie z.B. in Pulvern, Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Brausetabletten, Brausegranulat, Kau-, Lutschtabletten, Suppositorien, Cremes, Salben, Gelen. Dabei können für die jeweilige Darreichungsform übliche Hilfsstoffe verwendet werden, wie z.B. Cellulosen, Siliciumdioxide, Lactose, natürliche und synthetische Polymere, Salze, Farbstoffe, Aromastoffe, Fette, Öle, Tenside, Wasser und Alkohole.

Die Tagesdosis für Johanniskraut Extrakt soll dabei in einem Bereich von 300 mg Extrakt bis 2700 mg Extrakt liegen, bevorzugt bei 1500 mg Extrakt aufgeteilt in zwei Einzeldosen.

Für Ginkgo-Extrakt, Saffran-Extrakt und Ginseng-Extrakt ist eine Dosisspanne von 50 mg Extrakt bis 1000 mg Extrakt zu bevorzugen. Natürlich spielen bei der Bestimmung der Dosierung der Zustand des Individuums eine Rolle, wie Alter, Gewicht, etc.

Weiterhin wird erfindungsgemäß ein Behandlungsverfahren der Schizophrenie bereitgestellt. Dieses Verfahren umfasst die Verabreichung von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) und/oder *Ginkgo biloba* (Ginkgo) und/oder *Crocus sativus* (Safran) und/oder *Panax ginseng* (Ginseng) an Individuen, die an Schizophrenie leiden.

Insbesondere werden dabei die Pflanze, Pflanzenteile, getrocknete Pflanze oder Pflanzenteile, Extrakte, Extraktfraktionen, Reinstoffe und deren Derivate und Salze aus der Pflanze zur Verabreichung an Individuen zur Behandlung der Schizophrenie verwendet.

Besonders vorteilhaft handelt es sich dabei um die oben beschriebenen Extrakte der einzelnen Pflanzen. Diese können allein oder in Kombination im Behandlungsverfahren verabreicht werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung schließt auch die gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Gabe der oben genannten Wirkstoffe mit einen herkömmlichen Psychopharmaka gegen Schizophrenie zur der Behandlung von Schizophrenie ein.

Besonders vorteilhaft handelt es sich bei dem Behandlungsverfahren um eine Add-on Therapie der oben genannten Wirkstoffe in Kombination mit Psychopharmaka zur Behandlung der Schizophrenie, insbesondere Neuroleptika, insbesondere aus der Gruppe der klassischen Neuroleptika wie Haloperidol, Benperidol, Chlorprotixen, Flupentixol, Fluphenazin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin, atypischen Neuroleptika, insbesondere Clozapin, Olanzapin, Seroquel,

Sertindol, sowie andere zur Behandlung der Schizophrenie geeignete Psychopharmaka.

Beispiel

Ein gut etabliertes Modell der kognitiven Störungen bei chronisch schizophrenen Patienten ist die Induktion von Denkstörungen durch Verabreichung des Anästhetikums Ketamin {Duncan G. et al (2000) J Pharmacol Exp Ther 293:8-14, Krystal JH, et al (2000): Biol Psychiatry 47:137-143}, die durch atypische Neuroleptika wie Olanzapin und Clozapin vermindert werden {Duncan, ibid}. JOHANNISKRAUT-EXTRAKT hat in einer tierexperimentellen Untersuchung einen Antagonismus des Effekts von Ketamin auf die Induktion von Schlaf gezeigt (Butterweck V, et al (1997): Pharmacopsychiatry 30 Suppl 2:117-124).

Im Folgenden wurde der Ketamin-antagonistische Effekt von Hypericumextrakt als ein Parameter untersucht, der eine mögliche Wirksamkeit von Johanniskraut auf die Negativsymptomatik von Patienten mit chronischer Schizophrenie aufzeigt. Dazu wurde untersucht, ob die subchronische Gabe von 2 x 750 mg Johanniskraut-Extrakt (Jarsin® 750 mg, Lichtwer Pharma AG, Berlin, Deutschland) nach 7 Tagen oraler Einnahme von je 1 Tablette morgens und abends einen Einfluss auf durch Ketamin hervorgerufene Veränderungen bewirkt. Diese Studie war in doppelblind randomisiertem Design angelegt und wurde an 16 gesunden Probanden durchgeführt. Dabei wurde ein sogenanntes "Cross-Over-Design" verwendet: die Hälfte der Probanden erhielt über eine Woche Placebo, es folgte eine Woche ohne Medikation, darauf eine Woche Gabe von Johanniskraut-Extrakt. Die andere Hälfte erhielt in der ersten Woche Johanniskraut-Extrakt und in der letzten Placebo. Die Probanden wurden den Gruppen zufällig zugeteilt.

Als Parameter wurde die Veränderung elektrophysiologisch zu bestimmender Messwerte durch die Gabe von Ketamin gewählt,

außerdem wurde die Veränderung der kognitiven Fähigkeiten in einem speziellen Test untersucht.

Im Einzelnen wurde die Veränderung der Differenz der Peaks N1-P2 des akustisch evozierten Potentials (AEP) als primärer Zielparameter herangezogen. Dabei wurde ein Stimulus von 100 ms Dauer mit einer Frequenz von 1 kHz in zufälliger Weise über einen Kopfhörer einem Ohr zugespielt. Die Lautstärke des Tones war konstant bei 90 dBA, die Abstände zwischen den Tönen variierten zwischen 4 und 8 s. Da AEPs keiner Habituation unterliegen, sind sie für eine Untersuchung im Cross-Over-Design gut geeignet.

Als sekundäre Zielparameter wurde die Veränderung weiterer elektrophysiologisch zu bestimmender Parameter gewählt, nämlich die der Latenz, die der Winkelgeschwindigkeit, die der Zeit bis zur Fixierung, die der Reaktionszeit bis zu einer erfolgten Auswahl und die der Anzahl der richtigen Reaktionen beim Okkulodynamischen Test (ODT). Der ODT liefert Parameter der zentralnervösen Leistungsfähigkeit, die nicht durch veränderte Motivation oder Lernen beeinflusst werden. Sie sind daher ebenfalls gut für ein Cross-Over-Design geeignet. Beim ODT werden Licht-Signale in definierten horizontalen Positionen der visuellen Achse in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Dabei werden insgesamt 900 Signale innerhalb von 15 min. benutzt. Mittels eines Elektrooculograms (EOG) lassen sich die Augenbewegungen messen und folgende Parameter gewinnen:

1. Mittlere Latenz zwischen dem Erscheinen des Licht-Signal und dem Beginn der Augenbewegung
2. Mittlere Winkelgeschwindigkeit der Augenbewegung
3. Zeit bis zur Fixation

Zusätzlich liefert die Signal-Identifizierungs Aufgabe, die eine komplexe Wahl-Reaktion darstellt und gleichzeitig ein Maß für kognitive Leistungsfähigkeit ist, weitere Parameter, insbesondere die Anzahl der korrekten Reaktionen und die mittlere Reaktionszeit.

Weitere sekundäre Zielparameter wurden mit einem speziellen kognitiven Tests bestimmt, nämlich dem SKT-Tests (Lehfeld und Erzigkeit, Int. Psychogeriatr. 1997; 9 Suppl 1: 115-21).

Die Veränderung in den elektrophysiologischen Untersuchungen sowie dem kognitiven Test durch Ketamin wurde jeweils am Ende der einwöchigen Behandlungsperioden durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Untersuchung unter Baseline-Bedingungen. Darauf erfolgte über eine Stunde hinweg die Infusion von 4 mg Ketamin über einen Zeitraum von einer Stunde. 30 Minuten nach Beginn der Infusion wurden erneut die AEPs gemessen, der ODT und der SKT-Test durchgeführt.

Die AEP zeigten eine deutliche Reduktion der N1-P2-peak-Amplitude in der Placebo-Bedingung. Diese Verminderung wurde durch Johanniskraut-Extrakt vollständig aufgehoben, so dass sich ein hochsignifikanter Effekt für die Wirksamkeit von Johanniskraut-Extrakt ergab ($p=0.004$) (Tab. 1)

Table 1:

2x2-Cross-Over Analyse

**Parameter: Veränderung (Differenz Vor/Nach Ketamine) auf AEP-Parameter
(Primäre Ziel Variable)**

Parameter (μV)	Medikation	Wert	Standard Error
Veränderung der N1/P2-peak-to-peak Amplitude	Placebo	-8.3946	3.8947
	Verum	10.3174	3.8947
Veränderung der in N1-Amplitude	Placebo	-4.9315	1.8671
	Verum	3.6559	1.8671
Veränderung der P2-Amplitude	Placebo	-3.4631	2.2432
	Verum	6.6615	2.2432

Differenz zwischen Placebo und Verum

Parameter (μV)	Wert	Standard Error	p
Veränderung der N1/P2-peak-to-peak Amplitude	-18.7121	5.5080	0.0040
Veränderung der in N1-Amplitude	-8.5874	2.6405	0.0054
Veränderung der P2-Amplitude	-10.1246	3.1724	0.0061

Entsprechendes gilt auch für die Einzelkomponenten N1 und P2. Unter Baseline-Bedingungen, d.h. vor der Gabe von Ketamin, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Verum. Das zeigt, dass der beschriebenen Effekt als Ketamin-Antagonismus gewertet werden muss.

Im ODT zeigte die Anzahl der korrekten Antworten keinen Unterschied zwischen der Placebo und der Verum-Gruppe. Alle anderen Parameter, nämlich die Auswahl-Reaktionszeit, die Winkelgeschwindigkeit und die Latenz zeigten einen Trend zu einer Beeinträchtigung durch Ketamin und eine ausgeprägte Verminderung der Beeinträchtigung durch Johanniskraut-Extrakt.

Im SKT-Test waren die Beeinträchtigungen durch Ketamin klein und inhomogen, so dass kein Unterschied zwischen Placebo und Verum beobachtet werden konnte.

Die dargestellten Befunde zeigen, dass die Einnahme von 2 x 750 mg Hypericumextrakt einen Ketamin antagonistischen Effekt ausübt. Damit wird deutlich, dass diese Medikation einen therapeutischen Effekt auf die Negativsymptomatik der Schizophrenie haben kann.

Gleiche Effekte lassen sich auch bei der Verwendung von Gingko, Safran und Ginseng beobachten.

Patentansprüche

1. Verwendung von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) und/oder *Ginkgo biloba* (Ginkgo) und/oder *Crocus sativus* (Safran) und/oder *Panax ginseng* (Ginseng) zur Behandlung von Schizophrenie.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Pflanze, Pflanzenteile, getrocknete Pflanze oder Pflanzenteile, Extrakte, Extraktfraktionen, Reinstoffe und deren Derivate und Salze aus der Pflanze verwendet werden.
3. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche wobei der verwendete Extrakt ein alkoholischer, alkoholisch-wässriger Auszug mit primären, sekundären und tertiären Alkoholen der Reihe C1-C5, vorzugsweise Methanol und Ethanol ist, in der Zusammensetzung von Alkohol/Wasser zwischen 100/0 bis 30/70, vorzugsweise 80/20 bis 50/50.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei diese in einem ein und mehrstufigen Herstellverfahren hergestellt sind.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der verwendete Johanniskraut-Extrakt folgende Gehalte an Inhaltsstoffen: 0,01 - 2 % Hypericine, 0,01 - 30 % Hyperforine, 2 - 35 % Flavonoide, vorzugsweise 0,10 - 0,40 % Hypericine und 1 - 6 % Hyperforine aufweist.
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Ginkgo-Extrakt folgende Gehalte und Inhaltsstoffen: 20 - 30 Gew. % Flavonglycoside, zusammen 2 - 8 Gew. % der Ginkgolide, besonders bevorzugt 23 - 27 % Flavonglycoside und 5 - 7 Gew. % Ginkgolide aufweist.
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Safran-Extrakt die Inhaltsstoffe α -, β -Pinen, 1,8-Cineol, Crocin, Picrocrocin sowie ggf. dessen Abbauprodukt Safranal, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 5 - 10%

Pinene und Cineol, 4 - 10% Picrocrocin und/oder 2 - 6% Safranal aufweist.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Ginsengwurzel-Extrakt die Inhaltsstoffe u.a. Triterpensaponine (Ginsenoside/Ginsenoide), Sesquiterpene und Polyacetylene, besonders bevorzugt in folgenden Konzentrationen: 3 - 9% Ginsenoide aufweist.

9. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche wobei die Verwendung in Form von flüssigen, halbfesten und festen Darreichungsformen, insbesondere Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Brausetabletten, Brausegranulat, Kautabletten, Suppositorien erfolgt.

10. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Tagesdosis der Extrakte 300 - 2700 mg in bis zu drei Einzeldosierungen am Tag, vorzugsweise 750 - 1500 mg in 1-2 Einzeldosierungen am Tag, im Falle von Johanniskraut-Extrakt ist.

11. Verwendung gemäß einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Tagesdosis der Extrakte 50 mg - 1000 mg Extrakt im Falle von Gingko biloba, Crocus sativus und Panax ginseng ist.

12. Kombinationspräparat, enthaltend Johanniskraut, Gingko, Safran und/oder Ginseng sowie als weitere Komponente ein Psychopharmaka gegen Schizophrenie zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung von Schizophrenie.

13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 in der Add-on Therapie in Kombination mit Psychopharmaka zur Behandlung der Schizophrenie, insbesondere Neuroleptika, insbesondere aus der Gruppe der klassischen Neuroleptika wie Haloperidol, Benperidol, Chlorprotixen, Flupentixol, Fluphenazin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin, atypischen Neuroleptika, insbesondere Clozapin, Olanzapin, Seroquel, Sertindol, sowie

andere zur Behandlung der Schizophrenie geeignete Psychopharmaka.

14. Verfahren zur Behandlung der Schizophrenie umfassend das Verabreichen von *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) und/oder *Ginkgo biloba* (Ginkgo) und/oder *Crocus sativus* (Safran) und/oder *Panax ginseng* (Ginseng) an Individuen, die an Schizophrenie leiden.

15. Verfahren gemäß Anspruch 14, wobei die Pflanze, Pflanzenteile, getrocknete Pflanze oder Pflanzenteile, Extrakte, Extraktfraktionen, Reinstoffe und deren Derivate und Salze aus der Pflanze dem Individuum zur Behandlung der Schizophrenie verabreicht werden.

16. Verfahren gemäß Anspruch 14 oder 15, wobei der Extrakt einer der in den Ansprüchen 3 bis 8 Genannter ist.

17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 umfassend die weitere gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Gabe der oben genannten Wirkstoffe mit einem herkömmlichen Psychopharmaka gegen Schizophrenie zur der Behandlung von Schizophrenie ein.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K35/78 A61P28/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PHARMAPROJECTS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 034 782 A (WONNEMANN MEINOLF ; SINGER ANDREA (DE); MUELLER WALTER E PROF DR (D) 13. September 2000 (2000-09-13) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Zeilen 5-8, Seite 3, Zeilen 4-12*	1-17
X	US 6 083 932 A (HUANG BU HAN ET AL) 4. Juli 2000 (2000-07-04) *siehe Zusammenfassung, Spalte 1, Zeilen 48-60, Spalte 2, Zeilen 5-24*	1-17
X	WO 00 04912 A (HUH KYOON ; JUNG MIN WHAN (KR); JOO IN SOO (KR); MOOK INHEE (KR)) 3. Februar 2000 (2000-02-03) *siehe Zusammenfassung, Seite 17, Zeilen 1-12*	1-17
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juli 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 66914 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA ;CAVAZZA CLAUDIO (IT)) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) *siehe Zusammenfassung, Seite 1 zusammen mit Seite 2, Absätze 1-4, Seite 3, Absatz 4*	1-17
X	WO 99 40905 A (CHATTERJEE SHYAM SUNDER ;SCHWABE WILLMAR GMBH & CO (DE); ERDELMEIE) 19. August 1999 (1999-08-19) *siehe Zusammensetzung, Ansprüche 1-7*	1-17
X	EP 0 599 307 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 1. Juni 1994 (1994-06-01) *siehe Zusammenfassung, Seite 2, Zeilen 1-15, Ansprüche 1-7*	1-17
Y	WO 00 02455 A (CV TECHNOLOGIES INC ;SHAN JACQUELINE J (CA); LING LEI (CA); PANG P) 20. Januar 2000 (2000-01-20) *siehe Seite 1, Zeilen 3-16, Seite 3, Zeilen 16-22, Seite 4, Zeilen 2-16*	1-17
Y	DE 33 38 995 A (SCHWABE WILLMAR GMBH & CO) 9. Mai 1985 (1985-05-09) *siehe Seite 2, Zeilen 1-34, Seite 3, letzter Absatz mit Seite 4, Absatz 1*	1-17

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1034782	A	13-09-2000	EP	1034782 A1	13-09-2000
US 6083932	A	04-07-2000	AU	9029298 A	16-03-1999
			CA	2301860 A1	04-03-1999
			CN	1268027 T	27-09-2000
			EP	1006802 A1	14-06-2000
			JP	2001513533 T	04-09-2001
			WO	9909837 A1	04-03-1999
			US	6156291 A	05-12-2000
WO 0004912	A	03-02-2000	KR	2000006625 A	07-02-2000
			AU	4934499 A	14-02-2000
			WO	0004912 A1	03-02-2000
WO 9966914	A	29-12-1999	IT	RM980425 A1	27-12-1999
			AT	228369 T	15-12-2002
			AU	756542 B2	16-01-2003
			AU	4391099 A	10-01-2000
			BR	9912179 A	10-04-2001
			CA	2334858 A1	29-12-1999
			CN	1307479 T	08-08-2001
			DE	69904173 D1	09-01-2003
			DK	1089744 T3	24-03-2003
			EE	200000729 A	17-06-2002
			EP	1089744 A2	11-04-2001
			ES	2188178 T3	16-06-2003
			HU	0102546 A2	28-10-2001
			WO	9966914 A2	29-12-1999
			JP	2002518438 T	25-06-2002
			NO	20006430 A	21-02-2001
			NZ	508882 A	28-06-2002
			PL	345279 A1	03-12-2001
			PT	1089744 T	30-04-2003
			SK	19302000 A3	11-09-2001
			TR	200003736 T2	21-06-2001
			US	6346282 B1	12-02-2002
WO 9940905	A	19-08-1999	AT	204759 T	15-09-2001
			AU	754679 B2	21-11-2002
			AU	3252699 A	30-08-1999
			CA	2320154 A1	19-08-1999
			DE	59900222 D1	04-10-2001
			WO	9940905 A2	19-08-1999
			EP	1054682 A2	29-11-2000
			ES	2162520 T3	16-12-2001
			JP	2002539070 T	19-11-2002
			US	6322824 B1	27-11-2001
EP 0599307	A	01-06-1994	DE	4239959 A1	01-06-1994
			AT	170080 T	15-09-1998
			DE	59308924 D1	01-10-1998
			EP	0599307 A1	01-06-1994
			ES	2121918 T3	16-12-1998
WO 0002455	A	20-01-2000	AU	4958199 A	01-02-2000
			CA	2336781 A1	20-01-2000
			CN	1308492 T	15-08-2001
			EP	1094712 A1	02-05-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0002455	A		JP	2002520260 T	09-07-2002
			WO	0002455 A1	20-01-2000
DE 3338995	A	09-05-1985	DE	3338995 A1	09-05-1985
			AT	119772 T	15-04-1995
			CA	1238280 A1	21-06-1988
			DE	3486378 D1	20-04-1995
			EP	0143977 A2	12-06-1985
			IE	66527 B1	24-01-1996
			JP	1432298 C	24-03-1988
			JP	60109522 A	15-06-1985
			JP	62041688 B	04-09-1987
			US	4892883 A	09-01-1990
			US	4571407 A	18-02-1986
			ZA	8408369 A	26-06-1985

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.